

让罕见病“不罕见”

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002997

伴肥胖并生长迟缓的 Kabuki 综合征的治疗随访并文献复习

赵风华, 谢 坚

(绵阳市中心医院儿科, 绵阳 621000)

Obesity and growth restriction in a patient with Kabuki syndrome: case report and literature review

Zhao Fenghua, Xie Jian

(Department of Pediatrics, Mianyang Central Hospital)

【中图分类号】R722.11

【文献标志码】B

【收稿日期】2021-11-16

Kabuki 综合征(Kabuki syndrome, KS)又名歌舞伎综合征(OMIM:147920,300867)或 Niikawa-Kuroki 综合征,是一种临床可辨认的多发畸形综合征,主要表现为特殊面容、骨骼发育畸形、皮肤纹理异常、生长受限、智力障碍等。KS 初次由日本 Niikawa N^[1]及 Kuroki Y^[2]等在 1981 年正式报告,发病率约 1:30 000。尽管 KS 能够通过临床特点进行诊断,但部分患儿致病性突变表型不典型或某一年龄阶段特殊面容不典型,或以其他非典型临床症状就诊。KS 需综合评估后行基因检测进一步明确。KS 国内报道较少,本研究通过报告 1 例肥胖伴生长迟缓首诊的 KS 的治疗随访,并复习目前国内报道的 KS 病例,分析 KS 的临床特征,以提高对 KS 的认识。

1 临床资料

患儿,女,7 岁 9 个月,因“进行性肥胖 5 年”于绵阳市中心医院儿童内分泌专科就诊,近 5 年食欲亢进,不爱运动,体质量进行性增加。无多饮多尿及其他不适。2 岁前有多次呼吸道感染病史,有 2 次中耳炎病史,5 岁时因多次喘息、肺功能异常,诊断儿童哮喘症,予以吸入治疗 1 年后停药,无反复。无糖皮质激素等长期服用史。性格开朗,无情绪低落抑郁等表现。G1P1,足月顺产,出生体质量 3.2 kg,身长 49.8 cm,因“新生儿窒息(重度)、胎粪吸入性肺炎、新生儿缺氧缺血性脑病(中度)”等”住院治疗 28 d 出院。母孕期体健。生后混合喂养,新生儿期无喂养困难。3 个月抬头,8 个月坐,14 个月扶走,期间易跌倒,诊断肌张力低下,行康复治疗 3 个月,19

个月可独走。现上二年级,成绩差,语言词汇量可,吐词不清。父亲身高 169 cm。母亲身高 163 cm,父母体健,智力无异常,非近亲结婚,无肥胖家族史。体格检查:体质量 36.5 kg(大于同地区同年龄儿童平均体质量的+3SD),身高 118 cm(位于同地区同年龄儿童平均身高的-3~-2SD)。坐高 64 cm,上部量/下部量=1.19,体质指数(body mass index, BMI)26.2 kg/m²。血压 92/60 mmHg。向心性肥胖体型,皮肤纹理多,面部见色素沉着,前额突出,长睑裂,外眼脸上翻,眉毛外侧稀疏,睫毛长,鼻梁低平,眼距宽,口咽部无异常,心前区无杂音,肺部及腹部无异常;手中节指骨短,见胎儿指垫。脊柱轻度侧弯;外生殖器正常;神经系统检查正常。辅查:肝肾功电解质、乙肝标记物正常,尿常规正常,甲功、皮质醇、胰岛素、促肾上腺皮质激素无明显异常。血糖、血脂正常。泌尿系统超声未见异常。妇科超声:子宫前后径 0.7 cm,横径 1.0 cm,长径 3.5 cm,实质回声均质。右卵巢:2.4 cm × 0.7 cm,左卵巢:2.1 cm × 0.5 cm,双侧卵巢均未见明显大于 0.3 cm 卵泡样结构。心脏彩超正常。肝胆胰脾超声:未见异常。骨龄相当于 7.5 岁。全脊柱正侧位片:胸腰段轻度侧弯。骶 1 椎隐裂可能。智力测试:言语智商 62,操作智商 50,总智商 51;智商分级:低下智力, S-m8 分。WISC-R 各测试中言语测试成绩、操作测试成绩明显低于同龄儿童水平,社会生活能力属于轻度缺陷状态。视力正常,外斜视。听力正常。染色体正常,脑垂体正常,脑电图正常,淋巴细胞亚群正常。免疫球蛋白:IgG 6.23 g/L, IgA 0.42 g/L, IgM 1.86 g/L。生长激素激发试验(口服左旋多巴及静滴精氨酸):生长激素(growth hormone, GH)峰 3.49 ng/mL,提示生长激素缺乏。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)136 ng/mL。患儿及其父母各抽血 2 mL 送武汉康圣达医学检验所进行基因检测,首先做二代测序,通过 DNA 提取、目标区域捕获、二代测序、数据过滤及分析等过程,对有意义的突变再行一代测序验证。

作者介绍:赵风华, Email: 155178653@qq.com,

研究方向:儿童内分泌代谢。

通信作者:谢 坚, Email: 1529267973@qq.com。

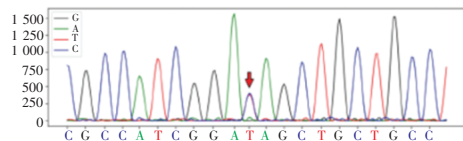
优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1522.036.html>

(2022-04-01)

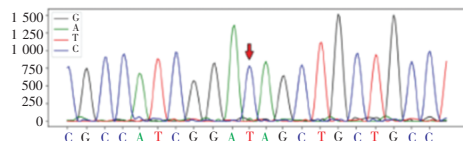
基因检测结果显示患儿 KMT2D, c.15568C>T, 染色体发现一处杂合突变, 该变异的染色体位置为 chr12:49420181 (基因组版本: hg19), 转录本 NM_003482, 位于第 48 个外显子。其在 HGMD 专业版数据库中无收录, Clinvar 数据库中无收录。该位点的人群频率无收录。在 gnomAD 数据库的东亚人群中无收录。MutationTaster 预测为 A (评分 1.0)。参考 ACMG 基因突变解读指南, 该位点符合 4 条证据 (PVS、PS2、PM2、PP4), 分级评定为致病。其父母均为野生型, 经家系考证考虑为新发突变。诊断 KS。排除禁忌与家属沟通后使用生长激素治疗, 予以 0.13 IU/(kg·d) 皮下注射。治疗中监测生长激素的不良反应, 如良性颅内压增高、眼压升高、股骨头骨骺滑脱及既有脊柱侧凸加重的风险^[9], 胰岛素抵抗和葡萄糖耐受不良等。定期随访肝肾功电解质、血脂血糖胰岛素及糖化血红蛋白等。生长激素治疗 3 个月复诊: 身高增长 3.2 cm, 体重增加 1 kg。性征评估特纳分期 1 期, 复查肝肾功电解质、血糖胰岛素正常, 糖化血红蛋白正常。甲功: 人促甲状腺素 (human thyroid stimulating hormone, hTSH) 5.100 9 μ IU/mL。无不良反应。生长激素治疗 9 个月复诊: 身高增长 10 cm, 体重增加 0.5 kg。性征评估 Tanner 分期 1 期, 复查肝肾功电解质、血糖胰岛素正常, 无不良反应。生长激素治疗 12 个月复诊: 身高增长 12.2 cm, 体重增加 2.5 kg。性征评估 Tanner 分期 1 期, 复查肝肾功电解质、甲功血糖胰岛素正常, 糖化血红蛋白正常。腹部超声正常, 血脂正常, IGF-1 328.3 ng/mL。骨龄相当于 8.8 岁 (实际年龄 8.9 岁)。复查全脊柱正侧位片: 脊柱胸腰段轻度侧弯。无明显不良反应。生长激素治疗 15 个月复诊: 身高增长 15.2 cm, 体重增加 1.5 kg。性征评估 Tanner 分期 1 期, 肝肾功电解质血脂、甲功、糖化血红蛋白正常。无明显不良反应。生长激素治疗 15 个月身高 SDS 增加 2SD 以上, 生长速度较治疗前增加 >12 cm/年, 身高改善明显。经生长激素治疗生长曲线见图 2。

验证位点: KMT2D, c.15568C>T, 染色体位置: chr12:49420181

先证者: 在 chr12:49420181 位置存在杂合突变



父亲: 在 chr12:49420181 位置为野生型



母亲: 在 chr12:49420181 位置为野生型

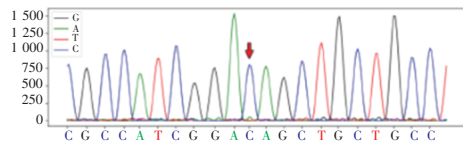
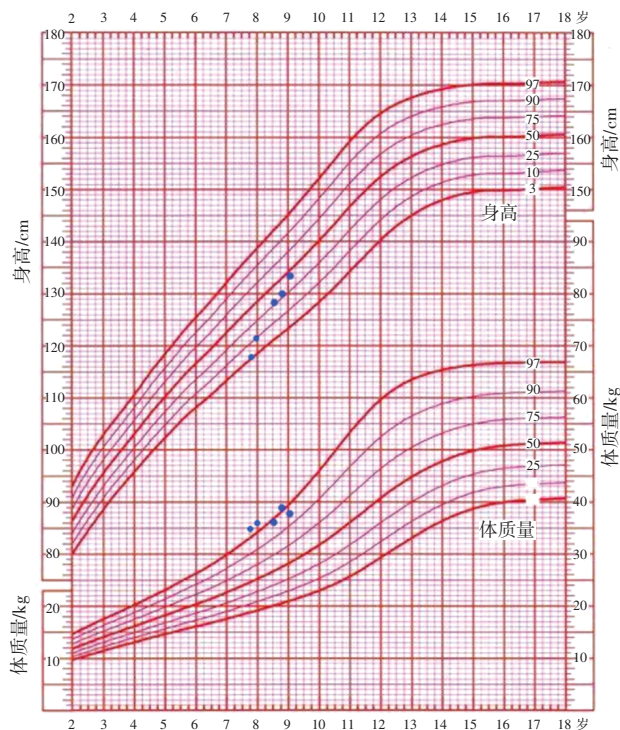


图 1 基因测序图

中国 2~18 岁女童身高、体重百分位曲线图



注: 根据 2005 年九省 / 市儿童体格发育调查数据研究制定 参考文献: 《中华儿科杂志》, 2009 年 7 期

图 2 生长曲线图

2 文献复习

以“歌舞伎综合征、Kabuki 综合征、KMT2D 或 KDM6A、Kabuki syndrome”为关键词在万方、中国知网、外文医学信息资源检索平台 FMJS 检索。检索到 20 篇文献^[4-23], 其中英文文献 7 篇, 中文 13 篇, 共统计 61 例中国 KS 患儿。纳入包括本研究在内的 62 例 KS 患儿, 男:女=2.1:1, 歌舞伎样面貌 57 例 (91.9%), 智力低下 43 例 (69.3%), 骨发育异常 41 例 (66.1%), 包括脊柱侧弯 11 例, 第 5 指畸形 10 例, 手指短小 19 例, 椎骨发育异常 1 例。皮纹异常 30 例 (48.3%); 胎儿脂垫 17 例, 通贯掌 4 例。生长迟缓 32 例 (51.6%), 听力异常 20 例 (32.2%), 复发性中耳炎 12 例 (19.4%), 先天性心脏病 19 例 (30.6%), 腭裂 22 例 (35.5%), 惊厥 11 例 (17.7%), 低血糖 8 例 (12.9%), 乳房发育 3 例 (4.8%)。肾脏发育畸形 5 例 (8.1%), 肛门闭锁 3 例, 膈疝 1 例, 新生儿期喂养困难 5 例, 生长激素缺乏 3 例, 甲亢 1 例, 肥胖伴糖尿病 1 例, ACTH 缺乏 1 例。

3 讨论

KS 是以生长发育迟缓、特殊面容和智力低下等为主要临床表现的多发畸形综合征, 可累及心血管、消化及骨骼等多系统。KS 的诊断主要依靠临床表现^[24], 2018 年的 KS 综合征国际诊断共识^[25]提出, 有婴儿期的肌张力低下、发育迟缓和 (或) 智力障碍, 且有以下 1 项或 2 项主要标准的患者可进行 KS 的诊断。主要指标: ①致病性和可能致病性的变异

KMT2D 或 KDM6A;但临床意义不明的变异位点不能作为主要指标;②在某个年龄时期有典型的面部特点:长眼裂伴下眼睑 1/3 外翻和以下中的 2 项:a.拱形眉、阔眉伴外 1/3 豁口眉或稀疏眉;b.鼻中隔短,鼻低平;③耳大突出;④胎脂垫。高度怀疑 KS 的诊断:婴儿性肌张力低下,发育延迟和(或)智力障碍,长眼裂伴下眼睑外 1/3 外翻和至少 3 个支持性临床证据(表 1)。可疑 KS 的诊断:有发育迟缓和(或)智力低下和至少 1 种以下异常在某年龄阶段出现:①拱形眉和阔眉,外侧 1/3 豁口或稀疏;②鼻低平且鼻中隔短;③耳大突出;④永存胎脂垫。且至少有 2 种支持性临床证据的患者应考虑可疑诊断(表 1)

表 1 支持性证据

系统	临床特征	备注
体质性	矮身材	身高 $\leq$ 同地区、年龄、性别的 2SD
颅面部	小头	头围 $\leq$ 同年龄、性别 2SD
	腭裂	
	唇裂	
	少牙/切牙异常	上切牙、下切牙缺失、第二磨牙缺失、上切牙平头螺丝样外观
心血管	进行性感觉神经性听力受损	
	先天性心脏病(除 PDA 外)	约 70%的 KMT2D 杂合子致病性突变的患者会有先天性心脏缺陷
胃肠道	喂养困难	吸允和吞咽协调性差
泌尿生殖	异位肾、男性尿道下裂	
肌肉骨骼	短指畸形	
	非创伤性关节脱位,包括先天性髋关节脱位	
内分泌	婴儿期高胰岛素血症性低血糖	
免疫	低丙种球蛋白血症或低血清 IgA,特发性血小板减少症	

中国 62 例 KS 患儿的面容以外 1/3 部位眉毛稀、睑裂长、下眼睑外 1/3 外翻、细长睫毛最常见,与国外文献报道的面部特征相符^[24]。本研究总结 62 例中骨骼异常及皮纹异常比例低于国外报道^[24],可能与认识不足有关。复习文献中生长迟缓的 KS 患儿中 3 例合并生长激素缺乏,使用生长激素可明显增加身高。在 Schott DA 等^[26]所做的一项前瞻性研究中,18 名经基因证实的青春期前身材矮小 KS 患儿接受了重组人生长激素(recombinant human growth hormone,rhGH)治疗 1 年。结果证实 rhGH 治疗对 KS 儿童的线性生长有积极影响,且无论是否存在生长激素缺乏,经治疗后身高均有明显增加,并对身材比例无影响。这种效应在 KMT2D 突变的受试者中比在 KDM6A 突变的受试者中更强。复习文献中 22 例患儿有听力损伤,可能与反复中耳炎有关。文献中 19 例 KS 患儿有先天性心脏病,5 例存在肾脏发育异常,3 例肛门闭锁,故对于怀疑 KS 的患儿应行心脏彩超及泌尿系统超声评估心血管及泌尿系统有无合并畸形。本研究所报道的 1 例患儿具有特殊面容、智力低下、生长迟缓,除脊柱轻度侧弯、病程中

一过性肌张力减低及色素沉着,并未发现其他明显骨骼发育畸形及心血管、消化、泌尿等系统畸形。而且以进行性肥胖并生长迟缓为主要表现就诊,查体符合 KS 的特征,行基因检查发现 KMT2D,c.15568C>T 存在杂合突变,为新发突变,确诊为 KS,提示肥胖伴生长迟缓可能是其临床表现之一。在 KS 患儿中约 41%有性早熟,其主要存在于 KMT2D 突变的儿童中。低血糖症、甲状腺功能减退症、尿崩症、原发性卵巢功能减退综合征等极少见^[27]。在临床中,并不是所有的 KS 致病性突变都有典型表型,部分患儿可能以其他症状就诊,需仔细进行体格检查以评估是否有 KS 所具备的特殊面容等典型表现。但 KS 的一些典型临床表现随着年龄的增长才会出现,而且特殊面容会随年龄不断变化,3~12 岁最典型,新生儿及婴儿时期难辨识,给 KS 的早期诊断带来一定困难,对于新生儿存在喂养困难合并心脏发育异常或其他系统发育异常时,需警惕 KS 可能。对于疑似诊断 KS 的患者,应综合评估后行进一步基因检测。

通过外显子组技术检测发现,KMT2D 及 KMT6A 是 KS 的致病基因,其中 KMT2D 基因杂合突变出现在 55%~80%的患者中,KMT2D 基因编码一种含有 5 537 种氨基酸的蛋白质,即组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸(H3K4)的组蛋白甲基转移酶(lysine methyltransferases,KMTs)^[28]。KMT2D 主要催化哺乳动物 H3K4 单甲基化,与转录因子共同作用于增强子区域,从而调控基因表达。KMT2D 在调节细胞发育、分化、新陈代谢和肿瘤抑制方面具有重要作用^[29]。KMT2D 基因的突变会形成混合谱系白血病(mixed lineage leukemia,MLL)融合蛋白,通过异常的表现调控模式引起全基因组转录表达的紊乱,因而抑制了各种与发育及代谢有关的基因转录,最终造成多器官畸形等各种 KS 表型的产生^[27],KS 中存在的发育和新陈代谢的异常可能与此有关。但其是否会引起肥胖及生长激素缺乏及发病机制尚不明确。通过本例基因结果的分析,扩展了 KMT2D 的基因变异谱,为进一步研究基因型与表型相关性提供了一定的遗传基础。

KS 目前主要是对症治疗,对其生长发育及其认知做到早期评估,对其脏器畸形做到早发现,根据其临床症状予以对症支持治疗和心理干预。本例患儿除具有特殊面容、智力异常、生长迟缓外,还具有重度肥胖、生长激素缺乏,予以生长激素治疗及生活方式干预,在后续随访中其身高改善明显,体质质量控制良好。目前的报道中,rhGH 治疗对儿童是有效的,但长期 rhGH 治疗是否能继续改善身高、是否可普遍应用于矮小而无生长激素缺乏的 KS 患儿尚需深入研究。虽目前筛查排除代谢综合征,但提示 KS 患儿还须关注其内分泌代谢异常,通过长期随访和正确的生活指导,及时发现潜在的风险并干预,以改善预后。

参 考 文 献

- [1] Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y, et al. Kabuki make-up syndrome; a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency[J]. J Pediatr, 1981, 99 (4): 565-569.

- [2] Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo H, et al. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation[J]. J Pediatr, 1981, 99(4): 570–573.
- [3] Blethen SL, Allen DB, Graves D, et al. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone; the National Cooperative Growth Study experience[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(5): 1704–1710.
- [4] 孟芝竹, 刘强, 白晓峰, 等. 歌舞伎综合征伴先天性膈疝一例及相关文献回顾[J]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2018, 12(6): 389–392.
- Meng ZZ, Liu Q, Bai XF, et al. Diaphragmatic hernia in a patient with Kabuki syndrome: case report and literature review[J]. Chin J Stomatol Res(Electr Ed), 2018, 12(6): 389–392.
- [5] 蒋文星, 陈丽萍, 易丽君, 等. 新生儿 Kabuki 综合征二例[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(6): 424–428.
- Jiang WX, Chen LP, Yi LJ, et al. Neonatal Kabuki syndrome: a report of two cases[J]. Chin J Perinat Med, 2019, 22(6): 424–428.
- [6] 凌晨, 徐慧, 刘金荣, 等. 婴儿期歌舞伎脸谱综合征 1 例[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(2): 156–157.
- Ling C, Xu H, Liu JR, et al. Kabuki syndrome in a infant[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2016, 31(2): 156–157.
- [7] Lu Y, Cao KL. A case report: hearing disorder in Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome in China[J]. J Otol, 2014, 9(3): 136–140.
- [8] 代晓微, 郑连文, 徐影, 等. 一例歌舞伎化妆综合征(Kabuki Syndrome)患儿的病例及遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(2): 85–86, 70.
- Dai XW, Zheng LW, Xu Y, et al. A case report and genetic analysis in Kabuki Syndrome[J]. Chin J Birth Health Heredity, 2018, 26(2): 85–86, 70.
- [9] 李洁玲, 曹洁. Kabuki 综合征 2 例报告[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(1): 53–56.
- Li JL, Cao J. Kabuki syndrome: two case report[J]. J Chin Pediatr, 2018, 36(1): 53–56.
- [10] 张含滋, 陈倩, 姬辛娜, 等. Kabuki 综合征伴癫痫 2 例报告[J]. 神经疾病与精神卫生, 2019, 19(1): 102–105.
- Zhang HZ, Chen Q, Ji XN, et al. Two cases of Kabuki syndrome with epilepsy[J]. J Neurosci Mental Health, 2019, 19(1): 102–105.
- [11] 梁秀丽, 李晓微, 王杭, 等. Kabuki 综合征临床病例讨论[J]. 武警医学, 2014, 25(7): 751–754.
- Liang XL, Li XW, Wang H, et al. Clinical case discussion of Kabuki syndrome[J]. Med J Chin PAPF, 2014, 25(7): 751–754.
- [12] 王红梅, 王晓慧, 吴沪生, 等. Kabuki 综合征临床和实验室特点及基因诊断[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(11): 846–849.
- Wang HM, Wang XH, Wu HS, et al. Clinical and laboratory characteristics and genetic diagnosis of Kabuki syndrome[J]. Chin J Pediatr, 2018, 56(11): 846–849.
- [13] 上官华坤, 苏畅, 巩纯秀, 等. *KMT2D* 或 *KDM6A* 基因突变致歌舞伎综合征 4 例并文献复习[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(22): 1738–1740.
- Shangguan HK, Su C, Gong CX, et al. Mutation analysis of *KMT2D* or *KDM6A* in 4 patients with Kabuki syndrome and literature review[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2019, 34(22): 1738–1740.
- [14] 吴冰冰, 苏雅洁, 王慧君, 等. *KMT2D* 基因突变所致的 Kabuki 综合征 6 例报告并文献复习[J]. 中国循证儿科杂志, 2017, 12(2): 135–139.
- Wu BB, Su YJ, Wang HJ, et al. Report of 6 Kabuki syndrome cases by *KMT2D* gene mutation and literature review[J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2017, 12(2): 135–139.
- [15] 黄会青, 巩桂双. 歌舞伎化妆综合征四例[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(2): 197–198.
- Huang HQ, Gong GS. 4 cases with Kabuki syndrome[J]. Chin J Clinic(Electr Ed), 2013, 7(2): 857–858.
- [16] 姜群, 曹元华, 孙建方. 歌舞伎化妆综合征一例[J]. 中华皮肤科杂志, 2000, 33(2): 132.
- Jiang Q, Cao YH, Sun JF. A case report of Kabuki syndrome[J]. Chin J Dermatol, 2000, 33(2): 132.
- [17] Lin JL, Lee WL, Huang JL, et al. Immunologic assessment and *KMT2D* mutation detection in Kabuki syndrome[J]. Clin Genet, 2015, 88(3): 255–260.
- [18] Atar M, Lee W, O'Donnell D. Kabuki syndrome: oral and general features seen in a 2-year-old Chinese boy[J]. Int J Paediatr Dent, 2006, 16(3): 222–226.
- [19] Ma KH, Chow SN, Yau FT. Isolated adrenocorticotropin deficiency in a child with Kabuki syndrome[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2005, 18(6): 607–609.
- [20] Lu J, Mo GL, Ling YJ, et al. A novel *KMT2D* mutation resulting in Kabuki syndrome: a case report[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(4): 3641–3645.
- [21] Liu S, Hong XF, Shen C, et al. Kabuki syndrome: a Chinese case series and systematic review of the spectrum of mutations[J]. BMC Med Genet, 2015, 16: 26.
- [22] Xin CQ, Chun W, Wang YC, et al. Identification of novel *KMT2D* mutation in two Chinese children with Kabuki syndrome[J]. BMC Med Genet, 2018, 19(1): 31.
- [23] Yang P, Tan H, Xia Y, et al. De novo exonic deletion of *KDM6A* in a Chinese girl with Kabuki syndrome: a case report and brief literature review[J]. Am J Med Genet, 2016, 170(6): 1613–1621.
- [24] Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients[J]. Am J Med Genet, 1988, 31(3): 565–589.
- [25] Adam MP, Banka S, Bjornsson HT, et al. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria[J]. J Med Genet, 2019, 56(2): 89–95.
- [26] Schott DA, Gerver WJM, Stumpel CTRM. Growth hormone therapy in children with Kabuki syndrome: 1-year treatment results[J]. Horm Res Paediatr, 2017, 88(3/4): 258–264.
- [27] 王依柔. Kabuki 综合征诊治及分子机制研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(8): 620–623.
- Wang YR. Diagnosis and treatment of Kabuki syndrome and its recent progress in molecular mechanisms[J]. Int J Pediatr, 2018, 45(8): 620–623.
- [28] Schuettengruber B, Martinez AM, Iovino N, et al. Trithorax group proteins: switching genes on and keeping them active[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011, 12(12): 799–814.
- [29] 阎晗, 于明航. 组蛋白 H3K4 甲基转移酶 *KMT2D* 研究进展[J]. 天津医科大学学报, 2018, 24(6): 562–565.
- Yan H, Yu MH. Research progress of histone H3K4 methyltransferase *KMT2D*[J]. J Tianjin Med Uni, 2018, 24(6): 562–565.

(责任编辑:唐秋姗)